·指南·证据·

成年人慢性肾脏病患者感染新型冠状病毒的治疗药物选择与考虑——基于现有证据的汇总

苏国彬[1,2*]，凌曦淘[1]，段若兰[1]，张腊[1]，许苑[1]，彭钰[1]，侯海晶[1]，刘旭生[1]，卢富华[1*]

【摘要】 慢性肾脏病（CKD）以尿检异常或肾功能进行性下降为特征。CKD 患者因肾功能受损、长期使用影响免疫系统的药物、或合并基础疾病较多，较正常人群更容易感染新型冠状病毒（COVID-19），且感染后重症转化率及死亡率更高。对于 CKD 合并 COVID-19 感染的治疗，合理用药尤为重要。为此，本文通过整合目前治疗 COVID-19 相关药物的最新研究证据，包括抗病毒药物、抗炎药物、抗血栓药物、康复者恢复期血浆与中和单克隆抗体，以及呼吸系统疾病常用对症治疗药物（如解热、止咳化痰及抗过敏药物等），突出在不同肾功能水平的用药调整方案，总结在 CKD 患者中使用相关药物的特殊考虑要点，以期供临床专业人员参考，辅助临床决策和合理用药，保障临床疗效与安全性。

【关键词】 肾疾病；慢性肾脏病；新型冠状病毒；透析；治疗；药物；指南；循证医学

【中图分类号】 R 692 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0156

【引用本文】苏国彬，凌曦淘，段若兰，等. 成年人慢性肾脏病患者感染新型冠状病毒的治疗药物选择与考虑——基于现有证据的汇总［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0156.［www.chinagp.net］

SU G B，LING X T，DUAN R L，et al. Selection and consideration of therapeutic drugs for COVID-19 infection in adults with chronic kidney disease——a summary based on current evidence［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Selection and Consideration of Therapeutic Drugs for COVID-19 Infection in Adults with Chronic Kidney Disease——a Summary based on Current Evidence

SU Guobin[1,2*]，*LING Xitao*[1*]，*DUAN Ruolan*[1*]，*ZHANG La*[1]，*XU Yuan*[1]，*PENG Yu*[1]，*HOU Haijing*[1]，*LIU Xusheng*[1]，*LU Fuhua*[1]

1.The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine/Department of Nephrology，Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine/National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine for Chronic Kidney Disease，Guangzhou 510120，China

2.Department of Medical Epidemiology and Biostatistics，Karolinska Institute，Stockholm 11228，Sweden

**Corresponding authors：SU Guobin，Associate researcher/Associate chief physician；E-mail：guobin.su@guzcm.edu.cn*

LU Fuhua，Chief physician；E-mail：lfh0307@126.com

SU Guobin，LING Xitao and DUAN Ruolan were the co-first authors

【Abstract】 Chronic kidney disease （CKD）is characterized by abnormal urine test or progressive kidney function decline. Patients with CKD are at a higher risk of COVID-19infection with higher conversion and mortality rates after infection for their reduced kidney function，long-term use of immunosuppressive agents or combination of underlying diseases. Therefore，rational drug use is particularly important for CKD patients combined with COVID-19infection. This article summarizes special considerations for the use of relevant medications in patients with CKD by integrating the current evidence of medications for the treatment of COVID-19infection，including antiviral drugs，anti-inflammatory drugs，antithrombotic drugs，convalescent plasma and neutralizing monoclonal antibodies，as well as commonly used symptomatic drugs of respiratory system （such as

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82004205）；广东省中医院科学技术研究基金（YN2018QL08）；广东省中医院拔尖人才科研专项资助（BJ2022KY11）；广东省中医院中医药科学技术研究专项资助（YN2020QN18）；广东省中医院朝阳人才科研专项资助（ZY2022KY15）；国家中医药管理局中医药防治新型冠状病毒感染应急研究专项课题（2023ZYLCY J02-18）

1.510120 广东省广州市，广州中医药大学第二临床医学院广东省中医院肾内科 国家慢性肾脏病中医临床研究基地

2.11228 瑞典斯德哥尔摩，卡罗林斯卡医学院流行病学和生物统计学系

*通信作者：苏国彬，副研究员/副主任医师；E-mail：guobin.su@guzcm.edu.cn 卢富华，主任医师；E-mail：lfh0307@126.com

注：苏国彬、凌曦淘、段若兰为共同第一作者

本文数字出版日期：2023-05-05

antfebrile，antisputum and cough medicine and anti-allergic drugs），high lighting the modified medication regiments according to kidney function levels，in order to provide a reference for clinical professionals，assist in clinical decision-making and rational drug use，and ensure clinical efficacy and safety.

【Key words】 Kidney diseases；Chronic kidney disease；Corona virus disease 2019；Dialysis；Therapy；Medication；Guideline；Evidence-based medicine

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）以尿检异常或肾功能进行性下降为特征，据估计全球约有 8.5 亿人患有不同形式的 CKD，占全球人口 10%[1]。由于 CKD 高患病率、高发病率、高致残率，其已是全球十大死因之一，也成为重要的全球公共卫生问题[2]。新型冠状病毒（COVID-19）的相关研究发现，CKD 是 COVID-19 重症的独立危险因素，剔除 CKD 人群后，全球 COVID-19 感染重症率将从 22% 下降至 17%[3-5]。

我国对 COVID-19 管理策略转变后，临床各专科均面临专科疾病合并 COVID-19 感染的严峻考验，如 CKD 基础上合并新冠病毒感染。本研究系统检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网等数据库，截至 2023 年 1 月，检索词包括“新型冠状病毒”“慢性肾脏病”“COVID-19”“Chronic kidney disease”等主题词及自由词。将检索的结果进行筛选，纳入新型冠状病毒感染诊疗的国内外指南或专家共识，及新型冠状病毒感染常用药物在慢性肾脏病患者中的相关研究。检索时重点参考 New England Journal Medicine、Lancet、JAMA、BMJ 等医学领域顶级刊物，Nature Reviews Nephrology、Kidney International、America Journal of Kidney Disease、Clinical Journal of the American Society of Nephrology、Nephrology Dialysis Transplantation 等肾脏病领域顶级刊物，结合我国新冠病毒肺炎诊疗方案（试行第十版）、美国国立卫生研究院、Upto Date、日本第八版 COVID-19 治疗手册、澳大利亚国家临床证据工作组（National Clinical Evidence Task Force，NCETF）等国内外指南或专家共识，总结现有 COVID-19 治疗的常用药物，尤其关注成年人 CKD 患者的相关治疗证据，以供临床专业人员参考。由于 COVID-19 治疗药物的适应证范围和相关指南持续更新，临床实践过程中需要结合患者意愿和临床实践环境进行决策。

考虑到 COVID-19 感染本身可继发急性肾损伤，如无特殊说明，本文中所提及的 CKD 患者，主要指在 COVID-19 感染前已存在肾功能受损但未使用肾脏替代疗法的成年人 CKD 患者。如涉及维持性透析或肾脏移植患者，在文中将予特殊说明。

1 COVID-19 治疗用药概述

目前用于 COVID-19 治疗的药物包括呼吸系统疾病常用的解热、止咳化痰、抗过敏对症治疗药物[6-9]（表 1），直接抑制病毒复制的抗病毒药物[8，10-12]（表 2），作用于宿主免疫系统的抗炎药物[8，10，13-14]（表 3），减少次生损害的抗血栓疗法[15-23]（表 4），阻断病毒进入宿主细胞的康复者恢复期血浆和重组中和单克隆抗体[8，24]（表 5）等。这些疗法中，部分药物在 CKD 患者中需要调整剂量，本研究团队对不同肾功能水平患者的药物剂量调整情况进行了汇总。

2 COVID-19 感染对症治疗药物

目前 COVID-19 感染的轻症 CKD 患者，常使用对症处理药物（解热、止咳化痰、抗过敏等）缓解症状。需要注意的是，退热时常用的非甾体类抗炎药布洛芬，建议 CKD 患者连续使用时间≤ 2 天，延长使用时间可能会增加间质性肾炎、急性肾损伤的风险；对于 CKD4-5 期患者或正在使用血管紧张素酶抑制剂 / 受体阻断剂的 CKD 患者，尤其注意高钾血症发生风险，使用布洛芬时需监测血钾变化[6]。对乙酰氨基酚随着肾功能下降需要延长给药间隔[7]。愈创甘油醚、氯化铵等化痰药物在 CKD 患者禁用[7]（表 1）。

3 治疗 COVID-19 常用的抗病毒药物

3.1 瑞德西韦（Remdesivir，Veklury®）

主要药理作用：瑞德西韦是一种核苷类似物前体，其活性代谢产物通过抑制 RNA 依赖性 RNA 多聚酶，减少病毒基因组复制。

适应证：需要氧疗的 COVID-19 住院患者[10]；澳大利亚国家临床证据工作组：在出现症状 7 d 内，不需要吸氧并且有一个或多个疾病进展危险因素的未接种疫苗者的轻中型 COVID-19 患者，或者无需高流量氧疗或无创 / 有创机械通气的重症 COVID-19 患者[25]。

用法：第 1 天 200 mg/d、第 2~4 天 100 mg/d，共用 5 d（如果没有出现临床改善，以及对接受机械通气或体外膜肺氧合的患者，治疗延长至 10 d）静脉给药[10]。

CKD 患者特殊考虑：因本药的添加物磺丁基醚 - β - 环糊精钠有引起肾小管损伤的风险，不推荐瑞德西韦用于 eGFR<30 $ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$ 的患者，除非潜在益处超过潜在风险。瑞德西韦对透析患者疗效证据有限，但通常被认为耐受性良好。血液透析可将瑞德西韦中间产物 GS-441524 的血液浓度降低至约 50%[26]。曾有在透析患者中最多使用 6 d 的报道[27]。

注意事项：由于潜在的药物相互作用，应避免将瑞德西韦与羟氯喹或氯喹同时使用。

表 1 不同肾功能水平下 COVID-19 感染对症治疗药物剂量调整表

Table 1 Dose adjustment table for symptomatic treatment of COVID-19 infection in patients with different kidney function levels

药物	肌酐清除率（CrCl）>50 mL/min	CrCl 10~50 mL/min	CrCl<10 mL/min	透析
常用解热药				
对乙酰氨基酚	每次给药间隔至少 4 h 以上	每次给药间隔 6 h 以上，定期监测肾功能	每次给药间隔 8 h 以上，定期监测肾功能	血液透析、腹膜透析（CAPD）模式和连续肾脏替代疗法（CRRT）均不主张透析后额外补充给药
布洛芬[a][6]	一般情况下单次给药剂量无需调整，连续使用≤ 2 d			
中成药	尚缺乏清肺排毒颗粒、藿香正气胶囊（软胶囊、丸、水、口服液）、疏风解毒胶囊（颗粒）、化湿败毒颗粒、宣肺败毒颗粒、散寒化湿颗粒、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊（颗粒）等推荐中成药在慢性肾脏病（CKD）人群中的药物剂量调整数据。			
止咳化痰药[9]				
溴己新	可选用，严重肝肾功能损伤时，溴己新代谢产物的清除率降低，说明书未提供具体调整方法			
乙酰半胱氨酸	可选用，口服 t1/2 6.25 h，肾脏清除占总清除率 30%，说明书未提供具体调整方法			
氨溴索	可选用，$t_{1/2}$ 约 10 h，肾脏清除率占总清除率 83%，肾功能不全者减量或延长两次给药间隔时间			
愈创甘油醚	肾炎及肾功能受损者禁用			
氯化铵	肾功能不全禁用铵盐，代谢性酸中毒禁用			
右美沙芬	中枢性镇咳药，原形及代谢物主要经肾脏排泄，肾功能不全者慎用			
福尔可定	仅供二线使用，严重肾功能受损时需调整剂量，说明书未提供具体调整方法			
抗过敏药[7-8]				
苯海拉明	25~50 mg 口服，给药间隔 4~6 h；最大剂量≤ 300 mg/d	25~50 mg 口服，给药间隔延长至 6~12 h；最大剂量≤ 300 mg/d	25~50 mg 口服，给药间隔延长至 12~18 h；最大剂量≤ 300 mg/d	血液透析、CAPD 模式和 CRRT 均不主张透析后额外补充给药
氯苯那敏	每次 4 mg 口服，给药间隔 4~6 h			血液透后无需额外补充，CAPD 模式中疗效不明确，CRRT 中无效
氯雷他定	10 mg/ 次，1 次 /d，使用过程注意监测不良反应和肾功能水平			
西替利嗪	10 mg/ 次、1 次 /d；或 5 mg/ 次、早晚各 1 次；或遵医嘱		5 mg/ 次、1 次 /d	

注：以上药物剂量在不同厂家或剂型中可能存在差异，使用前请结合药物最新版说明书调整使用。[a] 表示 CKD 4~5 期患者或正在使用血管紧张素酶抑制剂 / 受体阻断剂的 CKD 患者需严密监测血钾。

表 2 不同肾功能水平下 COVID-19 感染后抗病毒药物建议剂量表

Table 2 Recommended dose table of antiviral drugs after COVID-19 infection in patients with different kidney function levels

药物	估算肾小球滤过率（eGFR）≥ 60 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	eGFR 30~59 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	eGFR 15~29 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	eGFR<15 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	透析
瑞德西韦[10]	第 1 天：200 mg 1 次 /d，静脉滴注；第 2~5 天：100 mg1 次 /d，静脉滴注（若临床表现未改善，或为维持机械通气或体外膜肺氧合治疗，疗程延长至 10 d）		不建议使用		
奈玛特韦 / 利托那韦[8]	奈玛特韦 300 mg+ 利托那韦 100 mg、1 次 /12 h，口服；总疗程 5 d	奈玛特韦 150 mg+ 利托那韦 100 mg、1 次 /12 h，口服[8]；总疗程 5 d	因缺乏数据，说明书中不推荐使用，确有需求者充分知情后建议采用减量方案：第 1 天：奈玛特韦 300 mg+ 利托那韦 100 mg、1 次 /24 h，口服；第 2~5 天：奈玛特韦 150 mg+ 利托那韦 100 mg 1 次 /24 h，口服[11]；使用期间密切监测肾功能，透析日在血液透析后服用		
莫诺拉韦[8]	800 mg 1 次 /12 h，口服，连续使用 5 d				
阿兹夫定[8]	5 mg 1 次 /d，口服，疗程≤ 14 d	中重度肾功能损伤慎用			
氢溴酸氘瑞米德韦（VV116）[12]	第 1 天：600 mg 1 次 /12 h，口服；第 2~5 天：300 mg 1 次 /12 h，口服		暂无研究数据		

3.2 奈玛特韦 / 利托那韦（nilmatrelvir/ritonavir，Paxlovid®）

主要药理作用：奈玛特韦作用于 COVID-19 的主要蛋白酶并抑制其功能，从而抑制病毒复制。同时使用利托那韦用以减缓奈玛特韦的代谢，维持抑制病毒复制浓度。

适应证：对于有进展为重症风险（年龄 >65 岁，伴有基础疾病、免疫抑制人群等）、有症状的轻、中型门诊 COVID-19 患者[14]。

用法：奈玛特韦 300 mg 和利托那韦 100 mg，同时口服给药，2 次 /d，持续 5 d。

CKD 患者特殊考虑：对于中度肾功能损害〔30

表 3　治疗 COVID-19 且作用于炎症靶点的药物在不同肾功能水平剂量调整表

Table 3　Dose adjustment table for drugs acting on inflammatory targets to treat COVID-19 infection inpatients with different kidney function levels

药物	eGFR ≥ 60 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	eGFR 30~59 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	eGFR 15~29 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	eGFR<15 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	透析
地塞米松	5 mg[8]或 6 mg[10，13]、1 次 /d，口服 / 静脉推注 / 静脉滴注，使用 3~5 d，≤ 10 d	5 mg 或 6 mg、1 次 /d，口服 / 静脉推注 / 静脉滴注；谨慎使用 3~5 d，≤ 10 d，期间监测肾功能，注意继发感染			
巴瑞替尼	4 mg、1 次 /d，口服[10]	2 mg、1 次 /d，口服[10]	2 mg、1 次 /48 h，口服[14]		不建议使用
托珠单抗	8 mg/kg、1 次 /d，静脉滴注（静脉滴注持续 1 h 以上）				

表 4　不同肾功能水平下 COVID-19 常用抗血栓药物剂量调整表

Table 4　Dose adjustment table of commonly used antithrombotic drugs for COVID-19 infection in patients with different kidney function levels

分类	CrCl ≥ 30 mL/min	CrCl<30 mL/min
COVID-19 重症患者		
肝素抗凝	建议使用预防剂量抗凝药物，如依诺肝素 40 mg/d[15-16]皮下注射或普通肝素 5 000 U、2~3 次 /d[15]	CrCl<30 mL/min 时，预防剂量的依诺肝素应减量至 30 mg/d；普通肝素无需调整[17]
阿司匹林或 P2Y12 抑制剂[18-19]	经验性予抗血小板药物无明确获益且出血风险增加，建议不新增使用	
COVID-19 住院患者（非重症）		
肝素抗凝[a]	建议使用治疗剂量的抗凝疗法。治疗剂量的抗凝治疗，如依诺肝素：1 mg/kg、2 次 /d[20]皮下注射	CrCl<30 mL/min 时，治疗剂量的依诺肝素需减量至 1 mg/kg、1 次 /d[17]皮下注射
直接口服抗凝剂（如利伐沙班）[21]	在缺乏口服抗凝治疗指征的情况下，应避免使用治疗剂量的利伐沙班等直接口服抗凝药物	
阿司匹林[19]	经验性予抗血小板药物无明确获益且出血风险增加，建议不新增使用	
COVID-19 门诊患者[22]	对于临床症状稳定的 COVID-19 门诊患者经验性使用阿哌沙班、阿司匹林没有明显获益，建议暂不新增使用	
出院患者[23]	存在高血栓风险但低出血风险者，口服利伐沙班 10 mg/d 预防血栓可能获益；暂无针对 CKD 的剂量调整数据	

注：[a] 表示对于那些存在高血栓风险但低出血风险者，治疗剂量的抗凝疗法可能获益，但目前证据不一致。

表 5　不同肾功能水平下 COVID-19 中和抗体剂量调整表[24]

Table 5　Dose adjustment table of COVID-19 neutralizing antibodies in patients with different kidney function levels

项目	eGFR ≥ 60 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	eGFR 30~59 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	eGFR 15~29 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	eGFR<15 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$	透析
安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗注射液	安巴韦单抗注射液 1 000 mg、罗米司韦单抗注射液 1 000 mg 静脉滴注序贯给药，病程中仅给药 1 次[8]	CKD 患者中理论上无需调整剂量，有待研究数据验证			
静注 COVID-19 人免疫球蛋白	轻型 100 mg/kg、中型 200 mg/kg、重型 400 mg/kg，静脉滴注，根据患者病情改善情况，次日可再次静脉滴注，总次数≤ 5 次[8]	CKD 患者中理论上无需调整剂量，有待研究数据验证			
康复者恢复期血浆	200~500 mL（4~5 mL/kg），病程中一般给药 1 次，可根据患者个体情况及病毒载量等决定是否再次静脉滴注[8]	CKD 患者中理论上无需调整剂量，有待研究数据验证			

ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$ ≤ eGFR<60 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$〕的 CKD 患者，服用剂量应减量至每次奈玛特韦 150 mg/d，同时口服利托那韦 100 mg、2 次 /d，口服，持续 5 d。不推荐用于严重肾功能损害〔eGFR<30 ml·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$〕的患者，但对于确有需求者，国外曾有报道以下减量方案：第 1 天：奈玛特韦 300 mg+ 利托那韦 100 mg、1 次 /24 h，口服；第 2~5 天：奈玛特韦 150 mg+ 利托那韦 100 mg、1 次 /24 h，口服；使用期间密切监测肾功能，透析日在血液透析后服用[11]。

3.3　莫诺拉韦（Molnupiravir，Lagevrio®）

主要药理作用：莫诺拉韦是一种 β-d-N4-hydroxycytidine（NHC）前体药物，作用于 COVID-19 中的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶，诱导病毒 RNA 序列发生突变并抑制病毒复制。

适应证：发病 5 d 以内的轻、中型，存在进展至重症风险的有症状门诊 COVID-19 患者[8]。

用法：18 岁以上患者，800 mg、1 次 /12 h，口服，服用 5 d。

CKD 患者特殊考虑：无需根据肝肾功能损害情况调整剂量。

注意事项：莫诺拉韦具有骨和软骨毒性，因此禁用于 18 岁以下的患者。不推荐在妊娠期和哺乳期使用此

药。建议女性在治疗期间和治疗后 4 d 采用可靠避孕措施。男性应在治疗期间和治疗后至少 3 个月始终采用可靠避孕措施。

3.4　阿兹夫定

主要药理作用：阿兹夫定是一种病毒逆转录酶抑制剂。

适应证：中型 COVID-19 患者[8]。

用法：空腹整片吞服，5 mg/ 次，1 次 /d，疗程≤ 14 d。

CKD 患者特殊考虑：尚未有在肾功能不全或透析或肾移植患者的相关临床研究数据。

注意事项：不建议在妊娠期和哺乳期使用，中重度肝损伤患者慎用。

3.5　氢溴酸氘瑞米德韦片（VV116）

主要药理作用：靶向抑制新冠病毒 RNA 复制酶 RdRp 的活性。

适应证：对具有 COVID-19 症状高危重症进展风险的成年患者早期使用[12，28]。

用法：首日予 600 mg、1 次 /12 h，口服；第 2~5 d 减量至 300 mg、1 次 /12 h，口服。

CKD 患者特殊考虑：在Ⅲ期临床试验中排除了重型或危重型的患者，且排除了肝功能明显异常，或 eGFR<60 ml·min^{-1}·（1.73 m^{2}）$^{-1}$ 的患者。暂无针 CKD 患者直接证据。

3.6　治疗 COVID-19 常用抗病毒药物在 CKD 人群使用的循证证据总结

有关瑞德西韦的随机对照试验均排除了 eGFR<30 ml·min^{-1}·（1.73 m^{2}）$^{-1}$ 人群[29-31]。瑞德西韦中添加物磺丁基醚－β－环糊精钠作为可溶性增强剂，磺丁基醚－β－环糊精钠通过肾脏排泄，在大剂量时引起实验大鼠肾小管损伤[32]。然而，短疗程的瑞德西韦是否具有安全风险仍不清楚。在肾功能严重下降的患者中，也有不少使用瑞德西韦的报道[27，33-36]。在目前澳大利亚指南中，不推荐在 eGFR<30 ml·min^{-1}·（1.73 m^{2}）$^{-1}$ 的患者中使用瑞德西韦[25]，但在这类人群中使用的Ⅲ期临床试验正在进行中[37]。

奈玛特韦 / 利托那韦的 EPIC-HR 临床试验排除了 eGFR<45 ml·min^{-1}·（1.73 m^{2}）$^{-1}$ 的患者[38]。但在美国 FDA 的说明中，对于 eGFR 30~59 ml·min^{-1}·（1.73 m^{2}）$^{-1}$ 患者可以减量使用[39]。利托那韦主要是通过影响药物代谢酶 CYP3A 发挥作用，其不仅可以影响奈玛特韦的代谢，同时还能够影响经过该酶代谢的其他药物，可能存在药物相互作用[40]。特别是 CKD 患者，奈玛特韦 / 利托那韦与以下药物联用，将增加该药的血药浓度：如与钙离子通道阻断剂氨氯地平联用后，氨氯地平浓度加倍，降压作用加强，应减量或者停用氨氯地平；与钙调磷酸酶抑制剂联用后，应减量钙调磷酸酶抑制剂。而利福平、卡马西平、苯妥英钠、含圣约翰草（贯叶连翘）等药物，却能够增强 CYP3A 药物代谢酶的活性而降低奈玛特韦 / 利托那韦血药浓度[11，40]。因此，在使用奈玛特韦 / 利托那韦时，临床医生需要对 CKD 患者用药做出评估，及时暂停、替换或调整药物剂量，保证联合用药的安全性和有效性。更多相互作用可通过以下网址查询 https：//www.covid19-druginteractions.org/checker。

莫诺拉韦的 MOVe-OUT 试验中排除 eGFR<30 ml·min^{-1}·（1.73 m^{2}）$^{-1}$ 人群，只有 5.9% 患者是 CKD 患者[41]。但是，莫诺拉韦的活性代谢物 NHC 是通过内生性嘧啶通路代谢。因此，欧洲药监局并没有限制莫诺拉韦在严重肾功能下降、透析患者中使用，也不需要调整剂量。

阿兹夫定原用于治疗艾滋病。2022-07-25 国家食品和药品监督管理局（SFDA）批准增加治疗新冠病毒肺炎适应证。目前从公开发表的 COVID-19 相关文献中，包含 2 项临床研究[42-43]。一个随机对照公开标签试验共随机分组 20 例轻中型 COVID-19 患者，与当时国家指南推荐的抗病毒药物（α 干扰素、洛匹那韦利托那韦、磷酸氯喹、硫酸氢氯喹）相比，服用阿兹夫定组的核酸转阴时间更短〔（2.60±0.97）d 与（5.60±3.06）d，*P*=0.008〕，其主要以原形经肾脏排泄[44]，排泄量占总排泄量 70% 以上。因此，对于肾功能下降的 CKD 患者，理论上需要调整剂量，但目前暂无相关剂量调整数据。

VV116 的机制类似于瑞德西韦，但与瑞德西韦的静脉用药不同，VV116 是口服制剂。非劣效性Ⅲ期临床试验提示，在轻度至中度 COVID-19 感染成年人患者中，VV116 组中位临床症状持续缓解时间为 4 d，奈玛特韦 / 利托那韦则为 5 d〔*HR*=1.17，95%*CI*（1.02，1.36）〕。尽管共有 38 例 eGFR 为 30~60 ml·min^{-1}·（1.73 m^{2}）$^{-1}$ 的患者参与了该临床试验，且未发现不良反应事件，但该研究的更新方案中还是排除了这部分参与者[12]。2023-01-29 该药在中国附条件获批上市用于治疗 COVID-19 感染，其在 COVID-19 治疗中的潜力值得期待。

4　COVID-19 常用以炎症为靶点的药物

严重的 COVID-19 感染时存在高炎症状态[45-46]。与健康成年人相比，COVID-19 住院患者循环中急性时相蛋白（如铁蛋白[45]）、促炎症细胞因子〔如白介素 6（IL-6）〕更易升高[47]。此外，这些炎症标志物的升高与 COVID-19 患者死亡风险升高相关[47-48]。基于此，一系列相关临床试验探索以炎症为靶点的药物对 COVID-19 的作用，形成对危重 COVID-19 患者的证据链。

4.1　地塞米松[13]

主要药理作用：地塞米松具有抗炎作用，可减轻和

防止组织对炎症的反应，抑制炎症细胞，包括巨噬细胞和白细胞在炎症部位的集聚，并抑制吞噬作用、溶酶体酶的释放以及炎症化学介质的合成和释放。

适应证：氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重型和危重型病例［8］；或需要氧疗或机械通气支持的 COVID-19 危重症患者［10］。

用法：地塞米松 5 mg［8］或 6 mg［13］、1 次 /d，最多 10 d（口服 / 鼻胃管 / 静脉内），以时间较短者为准。如果没有地塞米松，可选择等效剂量的其他糖皮质激素（如，氢化可的松 150 mg/d、甲泼尼龙 40 mg/d 或泼尼松 40 mg/d）。

CKD 患者特殊考虑：无需调整剂量。

4.2 巴瑞替尼［49-53］

主要药理作用：巴瑞替尼是一种 Janus 激酶（JAK）抑制剂，还可能通过干扰病毒入侵而发挥抗病毒作用。

适应证：需要高流量氧疗或无创通气的患者，以及接受低流量氧疗但启用地塞米松治疗后病情进展至需要更高水平呼吸支持的患者［10］。

用法：巴瑞替尼 4 mg、1 次 /d，最长服用 14 d（口服）。

CKD 患者特殊考虑：中度肾功能损害患者〔30 ml · min^{-1} ·（1.73 m^2）$^{-1}$ ≤ eGFR<60 ml · min^{-1} ·（1.73 m^2）$^{-1}$〕：2 mg、1 次 /d，口服；对严重肾功能损害〔15 ml · min^{-1} ·（1.73 m^2）$^{-1}$ ≤ eGFR<30 ml · min^{-1} ·（1.73 m^2）$^{-1}$）〕：2 mg、1 次 /48 h，口服（最多 7 次）［14］；eGFR<15 ml · min^{-1} ·（1.73 m^2）$^{-1}$ 禁用。

禁忌证：中性粒细胞绝对计数 <0.5 × 10^9/L 或淋巴细胞计数 <0.2 × 10^9/L。

4.3 托珠单抗［54-57］

主要药理作用：托珠单抗是人源化的 IL-6 受体抗体。

适应证：对于重型、危重型且实验室检测 IL-6 水平明显升高者［8］；需要高流量氧疗或更强呼吸支持、入住 ICU 24~48 h 内的患者。对于接受低流量氧疗的患者，如果在开始使用地塞米松后临床病情仍趋向于进展至需要高流量氧疗且炎症标志物水平显著升高（如 C 反应蛋白水平≥ 75 mg/L）［10］，则推荐使用。

用法：每次 8 mg/kg，静脉滴注。一般仅单次使用本药物。只能与地塞米松（或另一种糖皮质激素）合用；不会同时使用巴瑞替尼和托珠单抗。

CKD 患者特殊考虑：说明书及临床试验中，肾功能不全患者，无需剂量调整［24］。

禁忌证：对托珠单抗过敏、除 COVID-19 外有其他未控制的严重感染、中性粒细胞计数 <0.5 × 10^9/L，血小板计数 <50 × 10^9/L、丙氨酸氨基转移酶（ALT）> 参考范围上限的 5 倍，以及胃肠道穿孔风险升高。

4.4 治疗 COVID-19 且以炎症为靶点的药物在 CKD 人群使用的循证证据总结

目前评估地塞米松［13］、托珠单抗［58］在 COVID-19 的随机对照试验，包含了 CKD 患者，因此，对于存在肾功能不全患者，不须调整用量。然而，巴瑞替尼在 eGFR<60 ml · min^{-1} ·（1.73 m^2）$^{-1}$ 需要相应调整剂量，但是对于严重肾功能损害〔15 ml · min^{-1} ·（1.73 m^2）$^{-1}$ ≤ eGFR<30 ml · min^{-1} ·（1.73 m^2）$^{-1}$〕时巴瑞替尼的用法尚未形成共识。这些药物在不同肾功能水平的患者中，治疗 COVID-19 的疗效是否存在差异仍有待进一步评估。

5 治疗 COVID-19 抗血栓疗法在 CKD 人群使用的循证证据总结

血栓栓塞，尤其是静脉血栓栓塞（VTE）是 COVID-19 患者的常见并发症之一。2020 年 COVID-19 流行早期，COVID-19 住院患者中 VTE 发生风险较高，其中 ICU 患者更为严重，发病率高达 22%~39%［59-61］。虽然随着后期疾病认识度的提升，诊疗体系的完善及疫苗的接种，VTE 风险有所下降，但抗血栓治疗仍是 COVID-19 患者预防不良的关键。

COVID-19 患者血栓的形成是多种因素相互作用的结果，与免疫应答诱导的血管内皮损伤、制动所致的血流瘀滞及高凝状态等密切相关。因此，对于所有 COVID-19 住院患者，在排除抗凝和肝素使用禁忌证后，均应在住院期间使用药物预防血栓形成，不只使用弹力袜等机械性预防血栓措施［62］。在那些具有高血栓风险（如高 D- 二聚体（≥ 2 倍正常范围上限）非危重症住院患者，使用治疗剂量的抗凝治疗往往能提高患者的生存率［20，63-64］。一般而言，治疗剂量的抗凝治疗适用于确诊 VTE 患者、已接受治疗剂量抗凝患者（如房颤患者）或有高血栓风险且低出血风险的 COVID-19 住院患者。而对于 ICU 未确诊 VTE 的患者应首选以预防剂量进行抗凝治疗［63-64］。此外，COVID-19 出院后仍有高血栓形成低出血风险患者可口服利伐沙班预防血栓［23］。对于抗血小板治疗，虽然 RECOVERY 研究发现经验性的抗血小板治疗似乎有益［18-19，22］，但是不少研究也发现抗血小板治疗增加出血风险［15，20-21］。因此，有待进一步研究，暂不额外新增抗血小板治疗。我们汇总了目前 COVID-19 常用抗血栓药物在不同肾功能水平药物剂量调整表（表 4）。

CKD 患者在使用抗凝药物治疗时，需考虑以下几点：其一，与普通肝素可被网状内皮细胞清除和降解不同，低分子肝素主要经肾脏排泄，在 CKD 患者中，常因低分子肝素的蓄积导致出血风险增加［65］。虽然低分子肝素使用更为方便，更低的肝素诱导的血小板减少症风险［66］，但在因 COVID-19 住院的 CKD 患者中，需

及时根据其肾小球滤过率水平对低分子肝素的剂量进行调整，或者使用普通肝素以减轻对肾脏的代谢负担。其二，CKD 会增加 VTE 和血小板功能障碍的风险[67-68]，尤其是针对循环滤器反复凝血的血液透析患者，可适当地使用治疗剂量的抗凝药[69]。一些小型的研究提示直接凝血酶抑制阿加曲班可能对这类患者有用[70-71]。对于多器官系统衰竭患者，常常因获得性抗凝血酶缺乏导致肝素抗凝无效。对于这类情况，可以考虑使用补充抗凝血酶或者使用直接凝血酶抑制[72]。

6 康复者恢复期血浆与中和单克隆抗体在 CKD 人群使用的循证证据总结

目前国内指南（第十版）[8]中，在病程早期有进展至重症的高风险因素、病毒载量较高、病情进展较快的患者，可考虑使用康复者恢复期血浆。由于 CKD 患者感染 COVID-19 后具有较高进展至严重疾病或死亡风险，可能从使用康复者恢复期血浆中获益。其中，曾有观察性研究报道康复者恢复期血浆用于肾移植患者当中[73-74]。但是，在 CKD 患者感染 COVID-19 后中使用康复者恢复期血浆的疗效，有待进一步的临床试验验证。

一些小型的观察性研究提示，在透析或者肾移植在 COVID-19 中型感染的患者，将从早期使用重组单克隆中和抗体中获益[75-76]。由于单克隆抗体是通过靶向介导清除方式代谢，因此对于肾功能不全 CKD 患者理论上不需调整剂量[24]。其在 CKD 人群中的疗效有待进一步通过临床试验验证，且目前大部分上市中和抗体均在奥密克戎流行前研发，可能对奥密克戎亚型不具有中和作用[77-79]。

7 小结

本文总结分析了 COVID-19 的治疗药物，包括呼吸系统疾病常用对症药物（退热、止咳化痰及抗过敏药物）、抗病毒药物、以炎症为靶点药物、抗血栓药物、康复者恢复期血浆与中和单克隆抗体，及其根据不同肾功能水平的用药调整方案。以炎症为靶点药物中，地塞米松、托珠单抗不需要根据肾功能调整。抗病毒药中，瑞德西韦只在 CKD4 期以上患者使用，奈玛特韦 / 利托那韦根据肾功能减量使用，但与不少药物存在相互作用；莫诺拉韦的疗效稍差，但不需要根据肾功能调整剂量。抗血栓药物，低分子肝素需要根据肾功能减量使用，但抗血小板聚集药物获益证据不足。康复者恢复期血浆与中和单克隆抗体不需根据肾功能调整，但在 CKD 患者中使用数据有限。中国 COVID-19 诊疗指南中推荐不少中成药制剂，但是对于 CKD 患者缺乏直接证据。在日常临床诊疗中，在有经验的中医医师辨证论治指导下，个体化的中药汤剂（不含马兜铃酸中药）在 CKD 患者感染 COVID-19 时有一定疗效，但注意中药贯叶连翘与奈玛特韦 / 利托那韦的相互作用。由于篇幅所限，本研究未能进一步探讨 CKD 患者关于 COVID-19 疫苗接种、CKD 患者基础用药（如免疫抑制剂）在感染 COVID-19 时如何调整，以及与 COVID-19 治疗药物可能存在的相互作用等临床重要问题。由于目前不少药物仍缺乏针对 CKD 患者的临床试验直接证据，有待进一步研究指导临床用药。

作者贡献：苏国彬负责研究命题的提出、设计，文献质量筛选及评估，论文起草及最终版本修订；凌曦淘负责文献筛选、提取，协助论文撰写及修订，汇总数据并绘制表格；段若兰协助文献筛选、提取，协助论文撰写、核对参考文献，排版并绘制表格；张腊协助开展文献质量评估，协助论文修订及排版；许苑核对慢性肾脏病患者药物特殊用法及临床适应证；彭钰核对药物的相互作用、药物剂量及使用频次；侯海晶核对透析患者的药物特殊用法、适应证及注意事项；刘旭生负责论文起草及论文思路指导；卢富华负责最终版本的修订，对论文负责。所有作者均确认论文终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] JAGER K J，KOVESDY C，LANGHAM R，et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases[J]. Kidney Int，2019，96（5）：1048-1050. DOI：10.1016/j.kint.2019.07.012.

[2] HERBERT A，GILBERT R，COTTRELL D，et al. Causes of death up to 10 years after admissions to hospitals for self-inflicted，drug-related or alcohol-related，or violent injury during adolescence：a retrospective，nationwide，cohort study[J]. Lancet，2017，390（10094）：577-587. DOI：10.1016/S0140-6736（17）31045-0.

[3] MASSIE A B，WERBEL W A，AVERY R K，et al. Quantifying excess deaths among solid organ transplant recipients in the COVID-19 era[J]. Am J Transplant，2022，22（8）：2077-2082. DOI：10.1111/ajt.17036.

[4] MAHALINGASIVAM V，SU G B，IWAGAMI M，et al. COVID-19 and kidney disease：insights from epidemiology to inform clinical practice[J]. Nat Rev Nephrol，2022，18（8）：485-498. DOI：10.1038/s41581-022-00570-3.

[5] FLYTHE J E，ASSIMON M M，TUGMAN M J，et al. Characteristics and outcomes of individuals with pre-existing kidney disease and COVID-19 admitted to intensive care units in the United States[J]. Am J Kidney Dis，2021，77（2）：190-203.e1. DOI：10.1053/j.ajkd.2020.09.003.

[6] BAKER M，PERAZELLA M A. NSAIDs in CKD：are they safe?[J]. Am J Kidney Dis，2020，76（4）：546-557. DOI：10.1053/j.ajkd.2020.03.023.

[7] 劳海燕，刘双信. 肾内科临床使用新冠防治药物的药学建议（临床版）[M]. 北京：人民卫生出版社，2022

[8] 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）[EB/OL].（2023-01-05）[2023-02-17]. http：//www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/06/5735343/files/5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf.

[9] 希恩 .C. 斯威曼 . 马汀代尔药物大典（中文版）[M] . 35 版 . 李大魁，金有豫，汤光，等译 . 北京：化学工业出版社，2009.

[10] KIM A Y，GANDHI R T. COVID-19：Management in hospitalized adults [EB/OL] .（2022-12-19）[2023-01-10] . https：//www.uptodate.cn/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid19&source=Out%20of%20date%20-%20zh-Hans.

[11] HIREMATH S，MCGUINTY M，ARGYROPOULOS C，et al. Prescribing nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19 in advanced CKD [J] . Clin J Am Soc Nephrol，2022，17（8）：1247-1250. DOI：10.2215/cjn.05270522.

[12] CAO Z，GAO W，BAO H，et al. VV116 versus nirmatrelvir-ritonavir for oral treatment of covid-19 [J] . N Engl J Med，2023，388（5）：406-417. DOI：10.1056/nejmoa2208822.

[13] GROUP T R C. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 [J] . N Engl J Med，2021，384（8）：693-704. DOI：10.1056/nejmoa2021436.

[14] 曹博，陈罡，陈昊，等 .COVID-19 治疗手册 [M] .8.1 版：日本厚生省，2022.

[15] The ATTACC，ACTIV-4a，and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 [J] . N Engl J Med，2021，385（9）：777-789. DOI：10.1056/nejmoa2103417.

[16] SADEGHIPOUR P，TALASAZ A H，RASHIDI F，et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events，extracorporeal membrane oxygenation treatment，or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit：the INSPIRATION randomized clinical trial [J] . JAMA，2021，325（16）：1620-1630. DOI：10.1001/jama.2021.4152.

[17] HULL R D，GARCIA D A，BURNETT A E. Heparin and LMW heparin：Dosing and adverse effects [EB/OL] .（2023-02-06）[2023-02-11] . https：//www.uptodate.cn/contents/zh-Hans/heparin-and-lmw-heparin-dosing-and-adverse-effects?search=%E8%82%9D%E7%B4%A0%E5%92%8C%E4%BD%8E%E5%88%86%E5%AD%90%E9%87%8F%E8%82%9D%E7%B4%A0%E7%9A%84%E7%94%A8%E6%B3%95%E7%94%A8%E9%87%8F%E5%92%8C%E4%B8%8D%E8%89%AF%E5%8F%8D%E5%BA%94&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

[18] REMAP-CAP Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators，BRADBURY C A，LAWLER P R，et al. Effect of antiplatelet therapy on survival and organ support-free days in critically ill patients with COVID-19：a randomized clinical trial [J] . JAMA，2022，327（13）：1247-1259. DOI：10.1001/jama.2022.2910.

[19] Recovery Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19（RECOVERY）：a randomised，controlled，open-label，platform trial [J] . Lancet，2022，399（10320）：143-151. DOI：10.1016/S0140-6736(21)01825-0.

[20] Investigators The ATTACC ACTIV-a and REMAP-CAP. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with covid-19 [J] . N Engl J Med，2021，385（9）：790-802. DOI：10.1056/nejmoa2105911.

[21] LOPES R D，DE BARROS E SILVA P G M，FURTADO R H M，et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration（ACTION）：an open-label，multicentre，randomised，controlled trial [J] . Lancet，2021，397（10291）：2253-2263. DOI：10.1016/S0140-6736（21）01203-4.

[22] CONNORS J M，BROOKS M M，SCIURBA F C，et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19：the ACTIV-4B randomized clinical trial [J] . JAMA，2021，326（17）：1703-1712. DOI：10.1001/jama.2021.17272.

[23] RAMACCIOTTI E，BARILE AGATI L，CALDERARO D，et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19（MICHELLE）：an open-label，multicentre，randomised，controlled trial [J] . Lancet，2022，399（10319）：50-59. DOI：10.1016/S0140-6736（21）02392-8.

[24] MURAKAMI N，HAYDEN R，HILLS T，et al. Therapeutic advances in COVID-19 [J] . Nat Rev Nephrol，2023，19（1）：38-52. DOI：10.1038/s41581-022-00642-4.

[25] National Clinical Evidence Taskforce - COVID-19. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [EB/OL] .（2022-12-20）[2023-01-10] . https：//covid19evidence.net.au/wp-content/uploads/FLOWCHART-MODERATE-SEVERE.pdf.

[26] LUKE D R，WOOD N D，TOMASZEWSKI K E，et al. Pharmacokinetics of sulfobutylether—cyclodextrin（SBECD）in subjects on hemodialysis [J] . Nephrol Dial Transplant，2012，27（3）：1207-1212. DOI：10.1093/ndt/gfr472.

[27] THAKARE S，GANDHI C，MODI T，et al. Safety of remdesivir in patients with acute kidney injury or CKD [J] . Kidney Int Rep，2021，6（1）：206-210. DOI：10.1016/j.ekir.2020.10.005.

[28] XIE Y C，YIN W C，ZHANG Y M，et al. Design and development of an oral remdesivir derivative VV116 against SARS-CoV-2 [J] . Cell Res，2021，31（11）：1212-1214. DOI：10.1038/s41422-021-00570-1.

[29] GOTTLIEB R L，VACA C E，PAREDES R，et al. Early remdesivir to prevent progression to severe covid-19 in outpatients [J] . N Engl J Med，2022，386（4）：305-315. DOI：10.1056/NEJMoa2116846.

[30] BEIGEL J H，TOMASHEK K M，DODD L E，et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report [J] . N Engl J Med，2020，383（19）：1813-1826. DOI：10.1056/nejmoa2007764.

[31] WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19：final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses [J] . Lancet，2022，399（10339）：1941-1953. DOI：10.1016/S0140-6736（22）00519-0.

[32] HOOVER R K，ALCORN H Jr，LAWRENCE L，et al. Clinical pharmacokinetics of sulfobutylether-β-cyclodextrin in patients with varying degrees of renal impairment [J] . J Clin Pharmacol，2018，58（6）：814-822. DOI：10.1002/jcph.1077.

[33] SUKEISHI A，ITOHARA K，YONEZAWA A，et al. Population

pharmacokinetic modeling of GS-441524, the active metabolite of remdesivir, in Japanese COVID-19 patients with renal dysfunction[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2022, 11(1): 94-103. DOI: 10.1002/psp4.12736.

[34] SEETHAPATHY R, ZHAO S, LONG J D, et al. A propensity score-matched observational study of remdesivir in patients with COVID-19 and severe kidney disease[J]. Kidney360, 2022, 3(2): 269-278. DOI: 10.34067/KID.0006152021.

[35] PETTIT N N, PISANO J, NGUYEN C T, et al. Remdesivir use in the setting of severe renal impairment: a theoretical concern or real risk? [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(11): e3990-e3995. DOI: 10.1093/cid/ciaa1851.

[36] ESTIVERNE C, STROHBEHN I A, MITHANI Z, et al. Remdesivir in patients with estimated GFR <30 ml/Min per 1.73 m^2 or on renal replacement therapy[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(3): 835-838. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.11.025.

[37] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [EB/OL]. (2022-01-03) [2023-01-10]. https: //clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04745351.

[38] HAMMOND J, LEISTER-TEBBE H, GARDNER A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19[J]. N Engl J Med, 2022, 386(15): 1397-1408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542.

[39] US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for paxlovid [EB/OL]. (2022-09-26) [2023-01-10]. https: //www.fda.gov/media/155050/download.

[40] MARZOLINI C, KURITZKES D R, MARRA F, et al. Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) and comedications [J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(6): 1191-1200. DOI: 10.1002/cpt.2646.

[41] JAYK BERNAL A, GOMES DA SILVA M M, MUSUNGAIE D B, et al. Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients[J]. N Engl J Med, 2022, 386(6): 509-520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044.

[42] REN Z G, LUO H, YU Z J, et al. A randomized, open-label, controlled clinical trial of azvudine tablets in the treatment of mild and common COVID-19, a pilot study[J]. Adv Sci (Weinh), 2020, 7(19): e2001435. DOI: 10.1002/advs.202001435.

[43] ZHANG J L, LI Y H, WANG L L, et al. Azvudine is a thymus-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 414. DOI: 10.1038/s41392-021-00835-6.

[44] YU B, CHANG J B. The first Chinese oral anti-COVID-19 drug Azvudine launched[J]. Innovation (Camb), 2022, 3(6): 100321. DOI: 10.1016/j.xinn.2022.100321.

[45] GUPTA S, HAYEK S S, WANG W, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(11): 1436-1447. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.

[46] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. Lancet, 2020, 395(10229): 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

[47] DEL VALLE D M, KIM-SCHULZE S, HUANG H H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival[J]. Nat Med, 2020, 26(10): 1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.

[48] SHORT S A P, GUPTA S, BRENNER S K, et al. D-dimer and death in critically ill patients with coronavirus disease 2019[J]. Crit Care Med, 2021, 49(5): e500-511. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004917.

[49] RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis[J]. Lancet, 2022, 400(10349): 359-368. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6.

[50] ELY E W, RAMANAN A V, KARTMAN C E, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(4): 327-336. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6.

[51] HASAN M J, RABBANI R, ANAM A M, et al. Impact of high dose of baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 427. DOI: 10.1186/s12879-021-06119-2.

[52] KALIL A C, PATTERSON T F, MEHTA A K, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with covid-19[J]. N Engl J Med, 2021, 384(9): 795-807. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.

[53] MARCONI V C, RAMANAN A V, DE BONO S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(12): 1407-1418. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.

[54] MARIETTE X, HERMINE O, THARAUX P L, et al. Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: a follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181(9): 1241-1243. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2209.

[55] ROSAS I O, BRÄU N, WATERS M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe covid-19 pneumonia[J]. N Engl J Med, 2021, 384(16): 1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.

[56] SALVARANI C, DOLCI G, MASSARI M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181(1): 24-31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.

[57] STONE J H, FRIGAULT M J, SERLING-BOYD N J, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with covid-19[J]. N Engl J Med, 2020, 383(24): 2333-2344. DOI: 10.1056/

NEJMoa2028836.

[58] RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. Lancet, 2021, 397 (10285): 1637-1645. DOI: 10.1016/S0140-6736 (21) 00676-0.

[59] CUI S P, CHEN S, LI X N, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18 (6): 1421-1424. DOI: 10.1111/jth.14830.

[60] MIDDELDORP S, COPPENS M, VAN HAAPS T F, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18 (8): 1995-2002. DOI: 10.1111/jth.14888.

[61] POISSY J, GOUTAY J, CAPLAN M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence [J]. Circulation, 2020, 142 (2): 184-186. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.

[62] CUKER A, TSENG E K, NIEUWLAAT R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19 [J]. Blood Adv, 2021, 5 (3): 872-888. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003763.

[63] American Society of Hematology. ASH clinical practice guidelines on venous thromboembolism [EB/OL]. (2022-06-24) [2023-01-10]. https: //www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19.

[64] National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines: antithrombotic therapy in patients with COVID-19 [EB/OL]. (2022-02-01) [2023-01-10]. https: //www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/.

[65] GARCIA D A, BAGLIN T P, WEITZ J I, et al. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e24S-e43S. DOI: 10.1378/chest.11-2291.

[66] MARTEL N, LEE J, WELLS P S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis [J]. Blood, 2005, 106 (8): 2710-2715. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1546.

[67] KAW D, MALHOTRA D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease [J]. Semin Dial, 2006, 19 (4): 317-322. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2006.00179.x.

[68] WATTANAKIT K, CUSHMAN M, STEHMAN-BREEN C, et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19 (1): 135-140. DOI: 10.1681/ASN.2007030308.

[69] ENDRES P, ROSOVSKY R, ZHAO S, et al. Filter clotting with continuous renal replacement therapy in COVID-19 [J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51 (4): 966-970. DOI: 10.1007/s11239-020-02301-6.

[70] ARNOLD F, WESTERMANN L, RIEG S, et al. Comparison of different anticoagulation strategies for renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a cohort study [J]. BMC Nephrol, 2020, 21 (1): 486. DOI: 10.1186/s12882-020-02150-8.

[71] Intervention in COVID-19 linked hypercoaguable states characterized by circuit thrombosis utilizing a direct thrombin inhibitor [J]. Thrombosis Update, 2020, 1: 100009.

[72] RAHBAR E, COTTON B A, WADE C E, et al. Acquired antithrombin deficiency is a risk factor for venous thromboembolism after major trauma [J]. Thromb Res, 2021, 204: 9-12. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.05.015.

[73] CRISTELLI M P, LANGHI JUNIOR D M, VIANA L A, et al. Efficacy of convalescent plasma to treat mild to moderate COVID-19 in kidney transplant patients: a propensity score matching analysis [J]. Transplantation, 2022, 106 (1): e92-e94. DOI: 10.1097/TP.0000000000003962.

[74] KLUGER M A, CZOGALLA J, SCHMIDT-LAUBER C, et al. Convalescent plasma treatment for early post-kidney transplant acquired COVID-19 [J]. Transpl Infect Dis, 2021, 23 (4): e13685. DOI: 10.1111/tid.13685.

[75] ARIKAWA S, FUKUOKA K, NAKAMOTO K, et al. Effectiveness of neutralizing antibody cocktail in hemodialysis patients: a case series of 20 patients treated with or without REGN-COV2 [J]. Clin Exp Nephrol, 2022, 26 (5): 476-485. DOI: 10.1007/s10157-021-02151-3.

[76] GUEGUEN J, COLOSIO C, DEL BELLO A, et al. Early administration of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies prevents severe COVID-19 in kidney transplant patients [J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(6): 1241-1247. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.03.020.

[77] US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab [EB/OL]. (2022-01-24) [2023-01-10]. https: //www.fda.gov/media/145802/download.

[78] US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of sotrovimab [EB/OL]. (2022-03-25) [2023-01-10]. https: //www.fda.gov/media/149534/download.

[79] US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV [EB/OL]. (2022-01-24) [2023-01-10]. https: //www.fda.gov/media/145611/download.

（收稿日期：2023-03-13；修回日期：2023-04-25）

（本文编辑：毛亚敏）